

Aus der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der
Freien Universität Berlin

Psychiatrische Klinik II

Direktor: Professor Dr. med. Hanns Hippus

"Veränderungen des Elektrokardiogramms
während der Therapie mit dem Psycho-
pharmakon Perazin (Taxilan^R)"

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Jean-Pierre Malin

aus Paris

1969



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der
Freien Universität Berlin

Psychiatrische Klinik II

Direktor: Professor Dr. med. Hanns Hippus

"Veränderungen des Elektrokardiogramms
während der Therapie mit dem Psycho-
pharmakon Perazin (Taxilan^R)"

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Jean-Pierre Malin

aus Paris



Dekan: Professor Dr.med.Hans Heinz Naumann
Referent: Professor Dr.med. Hanns Hippus
Korreferent: Professor Dr.med.Günter Neuhaus

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin

Promoviert am: 23.Juli 1969

E I N L E I T U N G :

=====

Seit der Einführung der Phenothiazinderivate in die Psychiatrie durch J. Delay und P. Deniker 1952 ist die Zahl der entwickelten Psychopharmaka ständig gestiegen und kaum noch übersehbar. Die Verwendung von tricyklischen Psychopharmaka blieb nicht auf die Psychiatrie beschränkt: eine Umfrage unter Internisten im Kölner Raum ergab, daß Psychopharmaka bis zu 10 % bei zwei Dritteln und bis zu 20 % bei einem Drittel aller medikamentösen Verordnungen ausmachten¹⁾.

Parallel mit der zunehmenden Verbreitung der Psychopharmaka wuchs auch die Zahl der Veröffentlichungen über unerwünschte Begleitwirkungen; denn die häufige Verschreibung - auch außerhalb der psychiatrischen Klinik und Fachpraxis - gibt der Suche nach unbekannten somatischen Begleitwirkungen besondere Bedeutung. Obwohl die Frage nach dem kausalen Zusammenhang zwischen beobachtetem Nebeneffekt und Wirkung des Pharmakons gewöhnlich erst später beantwortet werden kann, sollte doch in jedem Fall eine sorgfältige Registrierung erfolgen.

1) Lohmann, Th. Ber. Bayer 2/65

Untersuchungen über die Beeinflussung des Herz- Kreislaufsystems durch Psychopharmaka wurden bereits 1951 durchgeführt, zumal die frühesten Arbeiten von anästhesiologischen Fragestellungen ausgingen.

Auf Veränderungen des EKG während der Therapie mit tricyklischen Antidepressiva wiesen Lunn und Kristiansen jedoch erstmals 1960 hin. In der Folgezeit beobachteten besonders kanadische Autoren (1, 10, 11, 22, 34 - 37) Beeinflussungen des EKG durch Psychopharmaka, wobei sich zeigte, daß das Thioridazin am häufigsten zu Veränderungen der ventrikulären Repolarisationsvorgänge führt. Andere Autoren (8, 13, 4) berichteten über Beeinträchtigungen der elektrischen Herzaktivität durch Imipramin, Chlorpromazin und Trifluoperazin. Das Interesse an der kardialen Wirkung tricyklischer Psychopharmaka wurde in noch stärkerem Maße geweckt, als die seit Jahren wiederholt auftretenden plötzlichen Todesfälle (" sudden death ") von Patienten, die mit Psychopharmaka behandelt wurden, in Zusammenhang mit der Medikamentatation gebracht wurden (17, 18, 22, 25, 30, 31).

An der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der FU - Berlin¹⁾ ist das Perazin²⁾ seit 1957 das am meisten verwendete Präparat zur stationären und ambu-

1) Dir. Prof. Dr. H. Selbach

2) TAXILAN

lanten Behandlung schizophrener Psychosen (Dauertherapie bis zu 5 Jahren). Daher richtete sich das Interesse in besonderem Maße auf bisher nicht bekannte unerwünschte Begleitwirkungen dieses Pharmakons. Bei der Durchsicht von EKG-Befunden ¹⁾ der mit Perazin behandelten Patienten fiel nun auf, daß ungewöhnlich häufig die Diagnose einer ventrikulären Repolarisationsstörung gestellt worden war. Es ergab sich daher die Frage, ob die im Routine-EKG feststellbaren Störungen in einem Zusammenhang mit der Perazin-Applikation stehen.

Besprechung der Literatur:

Nach den bisher vorliegenden Untersuchungen über die Beeinflussung des EKG unter einer Neuroleptica-Therapie verursacht das Thioridazin am häufigsten die für tricyklische Psychopharmaka charakteristischen Veränderungen: Abflachung, Verbreiterung, Inversion und Deformation ("splitting", "notching") der T-Welle; Senkung der ST-Strecke; Veränderung des QT-Intervalls. Diese Veränderungen

1) Seit 1962 werden die EKG der Psych.-Neurol. Klinik auf der kardiologischen Abteilung der I. Med. Klinik (Dir. Prof. Dr. Freiherr von Kreß), die unter der Leitung von Prof. Dr. G. Neuhaus steht, ausgewertet.

sind kennzeichnend für eine Störung der ventrikulären Erregungsrückbildungsvorgänge.

Kelly, Fay und Laverty (22) waren die ersten, die derartige Beobachtungen während einer Therapie mit Tagesdosen von 200 mg Thioridazin machten. Sie beschrieben außerdem zwei Todesfälle, die unter höheren Dosierungen auftraten. Die Patienten starben unter dem Bild eines kardiovaskulären Kollapses; im EKG war ein totaler AV-Block mit ventrikulären Extrasystolen zu sehen, nachdem Tage zuvor die genannten Repolarisationsstörungen ohne irgendwelche anderen Veränderungen beobachtet worden waren. In entsprechenden Untersuchungen an 50 männlichen Patienten, die mit Thioridazindosen von 200, 400, 600 oder 800 mg pro die behandelt wurden, gelangte Wendkos (36) jedoch zu dem Ergebnis, daß signifikante Veränderungen der T - Welle erst bei Tagesdosen von mindestens 600 mg/die gefunden werden können.

Zu etwas anderen Resultaten gelangten Huston und Bell (20) : Von 106 stationär untersuchten Patienten zeigten 50 % der mit Tagesdosen von 300 mg Thioridazin und mehr als 70 % der mit Dosen bis zu 900 mg/die Behandelten die beschriebenen EKG-Veränderungen.

Die Verfasser beobachteten an 19 Patienten drei Monate nach Absetzen der Medikamentation keine Änderung im EKG-Befund, bei 16 eine Zunahme der pathologischen Erscheinungen und bei 18 Patienten eine deutliche Besserung, ohne daß hier eine restitutio ad integrum erreicht wurde.

Aber nicht nur Thioridazin und Imipramin, auch Chlorpromazin und Trifluoperazin führen zu Modifikationen im EKG: Ban und St. Jean (1) beobachteten in 50 % der mit Chlorpromazin und in 16 % der mit Trifluoperazin behandelten Fälle Veränderungen der T-Welle. Im gleichen Jahr hatten auch Bäckmann und Elosuo (2) entsprechende Untersuchungen über elektrokardiographische Befunde von 40 mit Chlorpromazin behandelten Patienten veröffentlicht. Die Dosierung lag hier bei 0,7 - 6,7 mg/kg Körpergewicht.

Die Häufigkeit der im EKG feststellbaren Veränderungen während einer Phenothiazintherapie hängt jedoch nicht nur von der Art und Dosierung des betreffenden Präparates ab: Huston und Bell (20) fanden in ihren Untersuchungen häufiger bei Frauen als bei Männern die genannten Veränderungen und Wendkos (35) wies außerdem darauf hin, daß 15 % unbehandelter Schizophrener ein atypisches EKG

aufweisen. Aus diesem Grunde vertritt er die Auffassung, daß das Thioridazin nicht speziell kardiotoxisch wirke. Den von Kelly für die Beschreibung der Thioridazinwirkung benutzten Terminus " chinidinähnlich " lehnt Wendkos mit der Begründung ab, daß Chinidin in mäßiger Dosierung jedes normale EKG verändere, während durch Thioridazin nur ein relativ kleiner Teil der Elektrokardiogramme modifiziert werden könne. Eine dem Chinidin ähnliche antiarrhythmische Wirkung wurde für Psychopharmaka von Fekete und Borsy in Tierversuchen nachgewiesen. Dabei kamen sie zu dem Ergebnis, daß Imipramin und Desipramin in entsprechender Dosierung die Wirkung von Chinidin sogar übertreffen. Die Autoren beobachteten verbreiterte QRS - Komplexe und eine Zunahme der AV-Überleitungszeit.

Übereinstimmend wird berichtet, daß die Veränderungen spontan und voll reversibel sind. Wendkos (36) berichtet außerdem, daß Isosorbiddinitrat, Ergotaminatartrat oder eine Mischung gleicher Teile von Kaliumcitrat und Kaliumacetat zur Rückbildung der Repolarisationsstörungen führen, während die Therapie mit Thioridazin weitergeführt wird.

Die Frage der spezifischen Kardiotoxizität wurde erneut gestellt, als mehrere Beobachtungen von Intoxikationen mit Psychopharmaka bekannt wurden¹⁾.

So berichteten Bucher und Stucki (4) über eine Vergiftung mit 1500 mg Pertofran. In diesem Fall zeigte das EKG 8 - 10 Stunden nach der Einnahme stark verbreiterte QRS - Komplexe in den Extremitätenableitungen und ventrikuläre Extrasystolen, wobei die AV-Überleitungszeit mit 0,22 sec nur wenig verlängert war. Die ventrikulären Extrasystolen bildeten sich 16 - 20 Stunden post applicationem spontan zurück, während der Kammerkomplex noch mehr als drei Tage auf 0,12 sec verbreitert blieb. Wegen der schweren, in einem solchen Ausmaß noch nicht beobachteten kardialen Symptomatik halten die Autoren eine direkte Wirkung des Pertofrans auf das Myocard für wahrscheinlich.

Heitmann und Kunst (13) berichteten über eine tödlich verlaufene Vergiftung mit Pertofran, wobei ebenfalls 1500 mg in suicidalen Absicht eingenommen wur-

1) 4, 6, 13, 28

den. Nach wenigen Stunden kam es zu generalisierten Krampfanfällen, Atem- und schließlich irreversiblen Herzstillstand. Das Elektrokardiogramm zeigte polytope Extrasystolen, verlängerte Überleitungszeit, verbreiterte QRS - Komplexe und Senkungen der ST-Strecke. Noch zwei Tage nach Einnahme des Pertofrans waren deutliche AV - Überleitungsstörungen und Störungen der ventrikulären Repolarisationsvorgänge nachweisbar. Auch in diesem Fall wurde eine toxische Wirkung auf das Myocard als Ursache der kardialen Symptomatik angenommen.

Neuhaus et al. (39) hatten bereits 1961 über EKG-Veränderungen bei akuter Dosis - Vergiftung berichtet und die Ansicht vertreten, daß eine toxische Schädigung des Herzmuskels nur angenommen werden darf, wenn normale Blutgas- und Kreislaufverhältnisse vorliegen, sowie eine genaue Elektrolytbilanz (Ausscheidung im Urin, Magensaftanalyse, Elektrolyte im Blut) während der gesamten Zeit der Bewußtlosigkeit durchgeführt wurde. Nur dann nämlich kann eine Hypoxie oder eine Elektrolytstörung im Blut als Ursache der EKG - Alteration ausgeschlossen werden.

Einen besonderen Aspekt gewannen die EKG - Veränderungen als sie im Zusammenhang mit den " sudden death " diskutiert wurden. Schon in der Arbeit von Kelly, Pay und Laverty (22) wurde die Möglichkeit erörtert, daß die zwei mitgeteilten Todesfälle in direktem Zusammenhang mit den durch Thioridazin verursachten kardialen Effekten stünden. Es waren dann Hollister und Kosek (17), die über sechs " sudden death " während einer Phenothiazintherapie im Hinblick auf eine kardiale Verursachung berichteten: Sie nahmen als Todesursache Kammerflimmern mit nachfolgendem irreversiblen Herzstillstand an, wobei nur in einem Fall das Kammerflimmern oszilloskopisch nachgewiesen werden konnte.

Seit 1964 Greiner und Berry (10) über Pigmentablagerungen infolge Phenothiazintherapie berichteten, fand man derartige Ablagerungen auch im Myocard: Greiner und Nicholson (11) berichteten über 12 " sudden death " jüngerer Patienten, die derartige Pigmentablagerungen im Myocard und RLS aufwiesen. Von besonderem Interesse waren in diesem Zusammen-

hang die Ergebnisse der Untersuchungen von Richardson, Richardson und Graupner (30) , die über ebenfalls 12 " sudden death " berichteten, von denen acht ante exitum die oben genannten unspezifischen EKG-Veränderungen aufwiesen. Die pathologisch-anatomische Untersuchung von vier Herzen dieser Patienten ergab folgende Befunde: In den kleinen Arteriole-
len der Papillarmuskeln stark hyperplastische Wände, allgemeine Fragmentation der Muskulatur, Ablagerungen saurer Mucopolysaccharide in Intima, Media, Adventitia und umgebendem Bindegewebe. Die Alterationen lagen entlang dem Verlauf des rechten und linken Schenkels des His'schen Bündels. Nur stellenweise enthielten kleine subendotheliale Gefäße Fibrinthromben, die das Lumen völlig verschlossen. In einer weiteren Veröffentlichung (31) berichteten dieselben Autoren über pathologisch-anatomische Befunde an Herzen von plötzlich verstorbenen Patienten, die über längere Zeit mit Phenothiazinen behandelt wurden. Auch bei diesen Patienten ließen sich mit Hilfe histochemischer Methoden Ablagerungen saurer Mucopolysaccharide nachweisen, die aber für das Auftreten des "sudden death" in den hier beschriebenen Fällen keine Relevanz besaßen.

In Tierversuchen mit Ratten erzeugten die Verfasser durch Fütterung von Phenothiazinen (Chlorpromazin, Promazin, Thioridazin 5 mg/kg) und Schaffung einer Stress-Situation (Schwimmen bis zur Erschöpfung) kardiale Veränderungen, die den früher beschriebenen morphologisch ähnlich sind: Myocardnekrosen, intramyocardiale Gefäßwandverdickungen und innerhalb nekrotischer Bezirke Mucopolysaccharidablagerungen in Form feiner Fibrillen in einer Häufigkeit von 35 % der männlichen und 14 % der weiblichen Tiere. In einer zweiten Versuchsreihe wurde gleichzeitig Phenothiazin gefüttert und ein Adrenalin-Noradrenalin-Gemisch intraperitoneal injiziert (1,25 + 0,50 mg/kg). Hier traten die beschriebenen kardialen Veränderungen bei 60 % der männlichen und 20 % der weiblichen Ratten auf.

Diese zunächst aufsehenerregenden Befunde werden jedoch in letzter Zeit in Zweifel gezogen: Leestma und Koenig (25) geben eine kritische Übersichtsanalyse der Zusammenhänge zwischen Phenothiazin-Medikamentation und " sudden death " und erwähnen dabei u.a. eine Mitteilung von J.B. Landis, wonach die geschilderten Ablagerungen unspezifischer Natur seien. Aus der Arbeit von Leestma und Koenig geht hervor, daß auf der einen Seite statistische Untersuchungen von Brill und Patton

(3) stehen, die zu dem Ergebnis gelangten, daß keine signifikante Zunahme der " sudden death " im Staate New York seit der Einführung der Phenothiazine bei stationär behandelten Patienten zu verzeichnen sei. Ähnliche Ansichten werden von Hollister (18) und von Hussar (21) vertreten. Auf der anderen Seite stehen Feststellungen von Richardson et al. (30, 31), die eine Zunahme der " sudden death " in ihrem Institut seit Mitte der fünfziger Jahre beobachteten. Außerdem werden die möglichen Zusammenhänge zwischen Asphyxie und Phenothiazintherapie diskutiert. Die Autoren gelangen zu dem Schluß, daß im gegenwärtigen Zeitpunkt aufgrund der vorliegenden Informationen keine verbindlichen Schlüsse über die ätiologische Rolle der Phenothiazine beim Tod durch Asphyxie gezogen werden können.

Im Gegensatz dazu sind die Wirkungen der Phenothiazine auf das kardiovaskuläre System eindeutig nachweisbar; speziell die Alterationen im EKG. Die Verfasser meinen, daß praktisch alle Phenothiazine in irgendeiner Form das EKG beeinflussen würden.

Krankengut und Methodik:

a) Krankengut:

Aus dem Archiv der Neurologischen und Psychiatrischen Klinik der FU-Berlin wurden die Elektrokardiogramme von Patienten herausgesucht, welche mit Perazin behandelt worden waren. Um genügend Material zu gewinnen, wurden systematisch die Jahrgänge 1963, 1964 und 1965 durchgesehen. Unter Berücksichtigung der unter a) genannten Kriterien erwiesen sich aus dem Gesamtmaterial als für diese Arbeit brauchbar:

1963 :	16	EKG
1964 :	22	EKG
<u>1965 :</u>	<u>39</u>	<u>EKG</u>
Insgesamt	77	EKG

Es handelte sich hierbei nicht um gezielte elektrokardiographische Aufnahmen mit bestimmter Indikation, sondern um die in der Klinik üblichen Routineaufnahmen im Rahmen einer gründlichen internistischen Untersuchung. Das Alter variierte bei den männlichen und weiblichen Patienten zwischen 19 und 60 Jahren. Sie waren nach dem in der Krankengeschichte aufgezeichneten Befund frei von irgendwelchen organischen Herzerkrankungen, wurden zu keinem Zeitpunkt vor der Perazin-Medikamentation digitalisiert und wiesen in den Laboruntersuchungen sämtlich normale Werte in der Kalium-, Natrium- und Calcium-Serum-

konzentration auf. Eine Auswahl hinsichtlich der psychiatrischen Diagnose wurde nicht getroffen. Es wurden nur EKG's solcher Patienten verwendet, die bis zur Aufzeichnung des Elektrokardiogramms ausschließlich Perazin erhalten hatten.

Die Zeitspanne zwischen dem Beginn der Perazin-Applikation und der Aufnahme des ersten EKG erstreckte sich von 2 Tagen bis zu 40 Tagen. Ebenso war die Höhe der Dosierung nicht schematisiert: Die Minimaldosis betrug 75 mg/die Perazin. In einem Fall wurden 1200 mg/die erreicht. Die bis zur Aufzeichnung des ersten EKG zugeführte Perazin-Menge wurde durch Multiplikation von Dosis und Zeit bestimmt. Bei der Minimalmenge von 75 mg/die wurde willkürlich eine Zeitspanne von 7 Tagen gewählt, so daß die Patienten am Tage des ersten EKG insgesamt mindestens $7 \times 75 = 525$ mg Perazin erhalten hatten. Bei höheren Tagesdosen konnten entsprechend kürzere Zeiten gewählt werden.

b) Art der Auswertung:

Die Amplituden der T-Wellen und die der zugehörigen R-Zacken wurden mit einem Stechzirkel gemessen. Bezugsstrecke und Nulllinie war die PQ-Strecke. Die Strichdicke der registrierten Kurve wurde nicht mitgemessen.

c) Beurteilungskriterien:

Die Beurteilung der T-Wellen im Hinblick auf die Fragestellung dieser Arbeit erfolgte anhand der Extremitätenableitungen I und II. In Ableitung III verstrichene oder negative T-Wellen wurden als Normvarianten unberücksichtigt gelassen. Ausgangswert für die Feststellung einer Abflachung war die höchste positive konkordante T-Welle. Als Normalwerte wurden die bei Holzmann¹⁾ angegebenen Amplitudenwerte zu Grunde gelegt.

Als abgeflacht wurde eine T-Welle nur dann bezeichnet, wenn der Wert der minimalen Amplitudenhöhe in Ableitung I oder II erreicht bzw. unterschritten war. Dabei galt als Minimalwert für T in Ableitung II $1/8$ der Amplitude der zugehörigen R-Zacke.

Ergebnisse:

Von den untersuchten EKG's wiesen 54 % ein atypisches Bild der T-Welle auf. Die Atypie setzt sich aus stark abgeflachten, vereinzelt völlig verstrichenen T-Wellen in den Extremitätenableitungen I und II zusammen. Eine abnorme Verbreiterung oder Verschmälerung der T-Wellen konnte nicht festgestellt werden. Eine frequenzgerechte QT-Dauer, die höchstens gelegentlich die obere Norm-

1) " Klinische Elektrokardiographie " 5. Aufl.,
S. 91, Tab. 3

grenze erreichte, zeigte, daß die Gesamterregungsdauer nicht verändert war.

Von den insgesamt 42 atypischen EKG zeigten 24 (= 31 % von 77 EKG) außer der verringerten Amplitudenhöhe der T-Welle eine gleichzeitige Senkung der ST-Strecke (über 0,1 mV; 14 Patienten mit einem Alter über 50 Jahren) in den Extremitätenableitungen. In 21 Fällen verlief die ST-Strecke geradlinig gesenkt, bezogen auf den Verlauf der PQ-Strecke.

Zweimal lag eine muldenförmige, d.h. gegen die Nulllinie konkav geformte Senkung der ST-Strecke vor, wobei gleichzeitig eine praeterminale Negativität von T in Ableitung II und III vorhanden war.

In einem Fall war die ST-Strecke bogenförmig, d.h. gegen die Nulllinie konvex gesenkt mit ebenfalls praeterminaler Negativität der T-Welle in Ableitung II und III.

Eine direkte Beziehung zwischen dem Schweregrad der Veränderungen im EKG und der Höhe der Perazin-Dosierung ließ sich nicht feststellen.

Die Ergebnisse sind in einer Tabelle zusammengefaßt (Tab. I) .

Ergebnisse aus dem Archiv-Material:

Tabelle 1

Jahr	1963	1964	1965	Total
Verwertete EKG	16	22	39	77
Davon mit atypischer T - Welle	12 (= 75%)	8 (= 36 %)	22 (= 56%)	42 (= 54%)
Atyp. T-Welle mit Senkung der ST- Strecke	10 (= 62%)	3 (= 13%)	11 (= 28%)	24 (= 31%)
QT-Dauer	im Normbe- reich	im Normbe- reich	im Normbe- reich	im Normbe- reich

DISKUSSION

=====

Die Beobachtung, daß ein großer Teil der mit Perazin behandelten Patienten im EKG-Befund die Diagnose "ventrikuläre Repolarisationsstörung" aufwies, führte zu der vorliegenden Untersuchung.

Die in dieser Arbeit festgestellten Veränderungen der T-Welle in Form einer verringerten Amplitudenhöhe, bzw. eines völligen Verstrichenseins besagen zunächst nur allgemein, daß eine Störung der Erregungsrückbildung in den Kammern vorliegt.

Für die Verformung der T-Welle in den Extramitätenableitungen kommen mehrere Störmomente in Betracht. Die Art der hier beschriebenen Veränderungen kann zurückgeführt werden auf eine verspätete Repolarisation von normalerweise früh repolarisierten Kammerabschnitten. Die Gesamterregungsdauer, repräsentiert durch die Länge der QT-Strecke, blieb bei allen EKG frequenzgerecht im Normbereich. Diese normale Gesamterregungsdauer und das Fehlen einer Verkürzung oder Verlängerung der T-Wellen sprechen gegen eine verschiedene Repolarisationsgeschwindigkeit in den früh oder spät repolarisierenden Kammerabschnitten als Ursache der Störung (19).

Ähnliche Veränderungen der T-Welle, wie sie hier gefunden wurden, können bereits durch unspezifische Fak-

toren hervorgerufen werden, wie z.B. Nahrungsaufnahme (schon Zufuhr von Glucose in einem Glas Wasser genügt) oder Veränderungen der Körperhaltung (19, 23, 29).

Große Ähnlichkeit mit den beschriebenen T-Veränderungen hat auch die sich im EKG äußernde Hypokaliämie. Nach dem in der Krankengeschichte vermerkten Laborbefund lag in allen Fällen eine normale K-Serumkonzentration vor; jedoch hängen Veränderungen des Elektrokardiogramms von der K-Zellkonzentration ab. Es kann hier also trotz normaler Elektrolytverhältnisse im Serum nicht ausgeschlossen werden, daß nicht das Perazin, sondern abnorme intrazelluläre K-Konzentrationen für die Störung der ventrikulären Repolarisationsvorgänge verantwortlich sind. Diese Möglichkeit wird allerdings durch das Fehlen wichtiger und für die Hypokaliämie charakteristischer Phänomene eingeschränkt. In keinem Fall ließen sich in den linkspräkordialen Ableitungen Überhöhungen der U-Welle feststellen, sofern eine U-Welle überhaupt nachweisbar war. Ebenso fehlten Überlagerungen von T- und U-Welle.

Die bei cerebralen Insulten auftretenden und der Hypokaliämie ähnlichen EKG-Veränderungen (9) scheiden ebenfalls als Ursache aus, weil Fälle einer subarachnoidalen oder intracerebralen Blutung nach dem

in der Krankengeschichte aufgezeichneten Befund nicht im Untersuchungsmaterial enthalten sind.

In den drei Fällen von präterminaler Negativität der T-Welle in den Extremitätenableitungen und mulden - bzw. bogenförmiger Senkung des ST-Abschnittes darf eine Koronarinsuffizienz als Ursache der Repolarisationsstörungen nicht ausgeschlossen werden, obwohl Anfälle von Angina pectoris im internistischen Status nicht vermerkt waren,

Die Abgrenzung gegenüber einer chronischen Koronarinsuffizienz ist besonders problematisch, da hierfür kein EKG-Bild absolut pathognomonisch ist (19). Die Interpretation kann dann nur zusammen mit dem internistischen Status erfolgen; deshalb wurde besonders sorgfältig nach Kammerhypertrophien gesucht, um diese auszuschließen. Trotzdem besteht die Möglichkeit, daß in dem einen oder anderen Fall eine myocardiale Hypoxie vorlag und nicht das Perazin allein für das Bild der Repolarisationsstörung verantwortlich zu machen ist.

Die Veränderungen von T und ST durch Glykoside, Insulin, Adrenalin, Chinidin etc. ähneln ebenfalls den beschriebenen Modifikationen (29). Glykoside als Ursache kommen nicht in Betracht, da keiner der Patienten jemals digitalisiert wurde oder zum Zeitpunkt des EKG eines der obengenannten Medikamente erhielt.

Da es sich um Patienten einer Psychiatrischen Klinik handelte, die auch ambulant weiterbehandelt werden mußten, entfiel die Möglichkeit, durch Absetzen des Medikamentes eine Normalisierung im EKG hervorzurufen.

Wegen der genannten Unsicherheiten in der differentialdiagnostischen Abgrenzung und auch wegen des relativ inhomogenen Materials können die hier beschriebenen EKG-Veränderungen noch nicht als einwandfrei spezifisch für das Perazin bezeichnet werden. Gegen eine Spezifität der Perazin-Wirkung spricht auch, daß nicht alle Patienten ein abnormes EKG zeigten. Andererseits ist der Prozentsatz von 54 % zu hoch, um die Veränderungen als rein zufällig zu betrachten. Selbst wenn man noch berücksichtigt, daß ein Teil der Patienten an Schizophrenie litt, die nach einer Untersuchung von Wendkos in ungefähr 15 % der von ihm beobachteten Fälle zu anormalen Repolarisationserscheinungen führt, unabhängig von irgendwelchen Psychopharmaka (36).

Die hier gemachten Beobachtungen stimmen überein mit den in der Literatur angegebenen Feststellungen anderer Autoren über die EKG-Veränderungen unter Thioridazin, Chlorpromazin und Trifluoperazin (4, 8). Die Veröffentlichung von Bucher und Stucki über Pertofran (4) weist darauf hin, daß bei Dosen, die

in suicidalen Absicht genommen werden, die Gefahr des plötzlichen Herztodes mit Extrasystolen und Kammerflimmern auftreten kann. Es muß hier jedoch die Einschränkung gemacht werden, auch gegenüber ähnlichen Berichten (13), daß bei Suicidversuchen mit Bewußtlosigkeit die EKG-Veränderungen sehr häufig Folgen einer Hypoxie oder von Mineralstoffwechselstörungen (Kalium, Calcium) im Blut sind (39).

Die Klärung der Vorgänge, welche die ventrikulären Repolarisationsstörungen verursachen, steht noch aus. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt bieten sich aus der Literatur folgende Erklärungsmöglichkeiten an:

- 1) Evreux wies mit in-vivo-Untersuchungen am Hund eine negativ dromotrope Wirkung des Imipramins nach und mit in-vitro-Untersuchungen am Meerschweinchenherzen einen negativ inotropen und chronotropen Effekt. Diese Wirkungen gehen beim Erreichen einer Schwellendosis aus zunächst positiver Inotropie und Chronotropie unter niedrigen Dosierungen hervor.

Aus der Gesamtheit seiner Experimente - sowohl am isolierten Organ als auch am Versuchstier - schließt Evreux auf eine direkte Wirkung des Imipramins auf RLS bzw. Herzmuskelfasern. (8,5)

- 2) Greiner u. a. (10, 11) vermuten, daß die von ihnen im Myocard und Reizleitungssystem nachgewiesenen Pigmentablagerungen nach Phenothiazin-Dauertherapie für das Zustandekommen der EKG-Veränderungen eine Rolle spielen.
- 3) Die Bedeutung der Pigmentablagerungen ebenso wie die von Richardson u.a. (30, 31) nachgewiesenen Ansammlungen saurer Mucopolysaccharide entlang den Schenkeln des His'schen Bündels wird in jüngster Zeit durch Leestma und Koenig (25) in Frage gestellt. Sie halten es für wahrscheinlicher, daß die Phenothiazine über eine Hemmung der im Myocard vorhandenen Na-K-abhängigen ATP-ase wirken, die für die Repolarisationsvorgänge notwendig sei. Der Hemmungsmechanismus soll in einer Bindung des für die Aktivierung der ATP-ase benötigten Magnesiums liegen (, 7, 12, 25) . Sie verweisen auf die Ergebnisse der Untersuchungen von Husten und Bell (20), die unter Thioridazin-Therapie eine erhöhte Ausscheidung von Magnesium und Natrium im Urin und ein Absinken der myocardialen Na-Konzentration feststellten.

Die verschiedenen Hypothesen lassen die Möglichkeit offen, daß verschiedene Psychopharmaka auf ganz unterschiedliche Weise zu den beobachteten

Repolarisationsstörungen führen können.

Im Hinblick auf die vorliegende Untersuchung kann lediglich gesagt werden - solange keine experimentellen Untersuchungen über den Einfluß des Perazins auf die Erregungsrückbildungsvorgänge am Herzen vorliegen - daß bei 54 % der mit Perazin behandelten Patienten mit dem Auftreten ventrikulärer Repolarisationsstörungen gerechnet werden muß.

Die praktische Bedeutung der hier bei mittleren und niedrigen Dosen beobachteten EKG-Veränderungen beschränkt sich zunächst darauf, Warnung vor schwereren Komplikationen zu sein; denn die ventrikulären Repolarisationsstörungen lagen in den bisher mitgeteilten Beobachtungen zeitlich immer vor Störungen der intra-ventrikulären Reizleitung oder AV-Blöcken. Wegen der fehlenden direkten Beziehung zwischen Dosishöhe und der Schwere der Veränderungen im EKG kann auch keine sichere Voraussage über die Folgen einer Dosissteigerung gegeben werden: Eine geringgradige Erhöhung der Dosis könnte zu unverhältnismäßiger Beeinträchtigung der elektrischen Herzaktivität führen. Soweit es sich bisher beurteilen läßt, sind die im Rahmen der üblichen therapeutischen Dosierungen auftretenden EKG-Veränderungen benigner Art, sofern nicht zusätzlich eine Störung im Elektrolythaushalt oder eine Herzkrankheit besteht.

Z U S A M M E N F A S S U N G :

=====

Es wurden 77 Elektrokardiogramme von Patienten ausgewertet, die mit dem Neurolepticum Perazin (Taxilan) behandelt wurden. Jeder Patient hatte am Tage der EKG-Registrierung mindestens 525 mg Perazin erhalten. Von den 77 EKG zeigten 42 (= 54 %) eine gestörte ventrikuläre Erregungsrückbildung in Form abgeflachter, bzw. verstrichener T-Wellen in den Extremitätenableitungen I und II; außerdem 31 % eine Senkung der ST-Strecke um mehr als 0,1 mV.

In Ubereinstimmung mit den bisher veröffentlichten Beobachtungen über ähnliche Wirkungen anderer Psychopharmaka wird angenommen, daß das Perazin ursache der festgestellten ventrikulären Repolarisationsstörungen ist.

Auf mögliche Fehlschlüsse bei der Feststellung eines pathologischen EKG-Befundes infolge der Verabreichung von Psychopharmaka wird hingewiesen und die Notwendigkeit weiterer klinisch-experimenteller Verlaufsuntersuchungen betont.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Ban, T.A.
Jean, A.St.
The effect of Phenothiazines
on the electrocardiogram
Canad. Med. Ass. J,
91: 537-540 (1964)
- 2) Bäckmann, H,
Elosuo, R.
Electrocardiographie findings
in connection with a trial of
Chlorpromazine
Annales Medicinæ Internæ
Fenniae 53, 1964 Jan.
- 3) Brill, H.
Patton, R.E.
Clinical-Statistical analysis
of population changes in
New York State Mental
Hospitals since introduction
of psychotropic drugs
Amer. J. Psychiat. 119:
20 - 35 (1962)
- 4) Bucher, H.E.
Stucki, P.
Kardiale Komplikationen bei
einer Vergiftung mit Desi-
pramine (Pertofran)
Schweiz. Med. Wschr. 16:
519-521 (1967)
- 5) Cairncross, K.D.
Gershorn, S.
A pharmacological basis for
the cardiovascular complica-
tions of imipramine medi-
cation
Med. J. Austral. 49, II
372 - 375 (1962)
- 6) Clemmesen, C.
Behandlung von Vergiftungen
mit Psychopharmaka
Ther. Umsch. 22: 170-173
(1965)

- 7) Davis, P. W.
Brody, T. M.
Inhibition of Na-K-activated
Adenosine Triphosphatase
Activity in rat brain by
substituted Phenothiazines
Biochem. Pharmacol. 15 : 703 -
710 (1966)
- 8) Evreux, J.C.
Les effets cardiaques de
l'Imipramine et de ses deri-
vées.
Contribution expérimentale
à l' étude de leur toxicité
Masson, Paris 1967
- 9) Effert, S.
Grosse-Brockhoff, F.
Rippert, R.
Elektrokardiographische Be-
funde bei Subarachnoidal-
blutungen
Dtsch. Med. Wschr. 86 : 1508-
1513 (1961)
- 10) Greiner, A.C.
Berry, K.
Skin pigmentation and corneal
and lens opacities with
prolonged chlorpromazine
therapy
Canad. Med. Ass. J. 90 :
663 - 665 (1960)
- 11) Greiner, A.C.
Nicholson, G.A.
Pigment deposition in viscera
associated with prolonged
chlor-promazine therapy
Canad. Med. Ass. J. 91 :
627 - 635 (1964)
- 12) Guth, P.S.
Spirtes, M.A.
The Phenothiazine Tranquili-
zers : Biochemical and Biophysical
actions
Int. Rev. Neurobiol. 7 :
213 - 278 (1964)

- 13) Heitmann, R.
Kunst, H. Tödlich verlaufene Vergif-
tung mit Pertofran
Dtsch. Med. Wschr. 93 : 117 -
120 (1968)
- 14) Hippius, H. Klinische Indikationen der
modernen psychiatrischen
Pharmakotherapie
Dtsch. Med. J. 12 : 524
- 15) Hippius, H. Therapeutisch unerwünschte
Wirkungen der modernen
Psychopharmaka
Der Internist 9 : 453 - 460
(1960)
- 16) Hippius, H. Veränderungen des Elektro-
Malin, J.-P. kardiogramms während der Be-
handlung mit trizyklischen
Psychopharmaka
Pharmakopsychiatrie-Neuro-
Psychopharmakologie
1 : 140 - 144 (1968)
- 17) Hollister, L. Sudden death during treatment
Kosek, J. C. with Phenothiazine derivatives
J. Amer. Med. Ass. 192:
93 - 96 (1965)
- 18) Hollister, L. Unexpected asphyxial death
and tranquilizing drugs
Amer. J. Psychiat. 114:
366 - 367 (1957)
- 19) Holzmann, M. Klinische Elektrokardio-
graphie Thieme-Verlag,
Stuttgart 1965

- 20) Huston, J.R.
Bell, G.E.
The effect of thioridazine hydrochloride and Chlorpromazine on the electrocardiogram
J. Amer. Med. Ass. 198 :
16 - 20 (1966)
- 21) Hussar, A.E.
Effect of tranquilizers on medical morbidity and mortality in an mental hospital
J. Amer. Med. Ass. 179 :
682 - 686 (1962)
- 22) Kelly, H.G.
Fay, J.E.
Lavery, S.G.
Thioridazine hydrochloride (Mellaril) : its effect on the electrocardiogram and a report of two fatalities with electrocardiographic abnormalities
Canad. Med. Ass. J. 89 :
547 - 554 (1963)
- 23) Klepzig, H.
Reindell, H.
Tecklenborg, E.
Über flüchtige Veränderungen von T im Brustwand-Elektrokardiogramm
Dtsch. Med. Wschr. 23 :
910 - 913 (1957)
- 24) Kristiansen, E.S.
Cardiac complications during treatment with imipramine
Acta Psychiat. Scand. 36 :
427 - 442 (1961)
- 25) Leestma, J.E.
Koenig, K.L.
Sudden death and Phenothiazines, a current controversy
Arch. Gen. Psychiat. 18 :
137 - 148 (1968)

- | | | |
|-----|--------------------------------------|--|
| 33) | Tölle, R. | Indikationen des Perazin
(Taxilan) und die Psycho-
pathologie seiner Wirkung
bei endogenen Psychosen
Nervenarzt 31 : 277 - 279
(1960) |
| 34) | Wendkos, M.H. | Thioridazine and electrocar-
diographic abnormalities
Canad. Med. Ass. J. 89 :
1297 (1963) |
| 35) | ders. | Abnormal cardiac repolarisa-
tion in schizophrenics
Dis. Nerv. Syst. 25 :
359 - 365 (1964) |
| 36) | ders. | The significance of electro-
cardiographic changes produced
by Thioridazine
The Journal of New Drugs
4/6 : 322 - 332 (1964) |
| 37) | ders. | Cardiac changes related to
phenothiazine therapy, with
spezial reference to thiori-
dazine
J. Amer. Geriat. Soc. 15 :
20 - 28 (1967) |
| 38) | Schröder, R.
Südhoff, H. | Praktische EKG-Auswertung
Schattauer-Verlag, 4. Aufl.
1968 |
| 39) | Ibe, K.
Neuhaus, G.
Remmer, H. | Die akute Doridenvergiftung
Der Internist, 2, (1961)
247 |

Herrn Prof.Dr.H.Hippius danke ich für die Anregung
der ursprünglichen Fragestellung.Ihm, wie auch Herrn
Prof.Dr.Neuhaus, danke ich für fördernde Diskussionen.

Lebenslauf:

Am 10. April 1942 wurde ich, Jean-Pierre Malin, als Sohn des Apothekers Helmut Malin und seiner Ehefrau Liesette, geb. Unger, in Paris geboren.

Nach dem Kriege kam ich nach Rheinsberg/Mark, wo ich die Grundschule und zwei Jahre die Oberschule besuchte. 1958 flüchtete mein Vater mit der Familie nach West-Berlin, wo ich an der Schillerschule (Charlottenburg) aufgenommen wurde und am 14.9.1961 die Reifeprüfung bestand.

Am 18. Oktober 1961 wurde ich an der Medizinischen Fakultät der FU-Berlin immatrikuliert und bestand am 14.8.1962 die naturwissenschaftliche, am 11.4.1964 die ärztliche Vorprüfung. Während des Sommersemesters 1963 studierte ich an der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich, ebenso während zweier klinischer Semester.

Nach meiner Wieder-Immatrikulation an der Medizinischen Fakultät der FU-Berlin beendete ich am 12.9.1967 mein medizinisches Staatsexamen.

Berlin, Dezember 1968

